

FORTBILDUNG

Aktuelle Therapiestrategien

Die Behandlung des Ösophaguskarzinoms

Das Ösophaguskarzinom gilt als eine seltene Erkrankung, sie umfasst zwei Histologien. Die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome bleibt über die Jahre ungefähr stabil, abhängig vom regionalen Alkohol- und Nikotinkonsum. Die Adenokarzinome hingegen nehmen vor allem in der westlichen Welt sehr schnell zu, bedingt grösstenteils durch Adipositas und Refluxerkrankung.

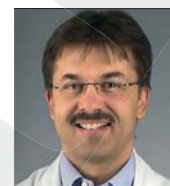
Le cancer de l'œsophage est considéré comme une maladie rare. Il comprend 2 types histologiques. L'incidence du carcinoma à cellules squameuses reste à peu près stable au fil des ans, en fonction de la consommation locale d'alcool et de nicotine. Les adénocarcinomes cependant augmentent très rapidement en particulier dans le monde occidental, en grande partie due à l'obésité et la maladie de reflux.

Das Oesophaguskarzinom hat insgesamt eine schlechte Prognose, wird meist auch erst im lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Der Fortschritt der letzten Jahre in unseren Breitengraden ist vor allem auf bessere Stagingmethoden und dadurch bessere Patientenselektion, sowie ein verbessertes perioperatives Management zurückzuführen.

Bezüglich der Therapien gibt es wenig Standards, dafür viele ungelöste Fragen und Kontroversen. Aufgrund der Komplexität und auch der schwierigen Finanzierung von interdisziplinären Studien ist die Studienaktivität international gering. Dazu kommt, dass es sich um 2 histologische Entitäten handelt, die verschiedene Ursachen und Pathogenesen aufweisen. Trotzdem werden sie aus Praktikabilitätsgründen häufig in dieselben Studien eingeschlossen, auch weil sie ähnliche Prognosen aufweisen.

Staging und Stadien

Trotz vieler neuer diagnostischer Methoden und Techniken bleibt es auch heutzutage eine Herausforderung das Stadium bei Diagno-



PD Dr. med.
Thomas Ruhstaller
St. Gallen

se korrekt festzulegen. Für die Bestimmung des T-Stadiums eignet sich die Endosonographie am besten. Für das N-Stadium sollte die Kombination von Endosonographie, CT-Untersuchung und PET-(CT)-scan hinzugezogen werden. Nicht so selten zeigen diese Untersuchungen aber divergente Resultate, so dass das definitive N-Stadium häufig erst am Tumorboard nach Demonstration aller Untersuchungen definiert werden kann. Eine klinisch relevante Unterteilung der Stadien ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Das frühe Ösophaguskarzinom

Für diese Tumore ist eine alleinige endoskopische Mukosektomie eine Option, wobei hier neue technische Methoden Einzug halten. Ob eine zusätzliche Radiotherapie zur Kontrolle der lokalen Lymphknoten Sinn macht, ist unklar. Aufgrund der Seltenheit dieses Stadiums gibt es nur sehr limitierte Daten mit kurzem Follow-up.

Das lokale Ösophaguskarzinom

Auch diese Tumore werden meist zufällig erfasst, da sie kaum Symptome verursachen. Die Therapie der Wahl ist die Operation oder eine definitive Chemoradiotherapie bei höher gelegenen Tumoren. Eine neoadjuvante Chemoradiotherapie zeigte in einer französischen Studie keinen Vorteil zur alleinigen Chirurgie [1]. Vor allem bei den Plattenepithelkarzinomen werden in diesen frühen Stadien

TAB. 1 Klinische Stadieneinteilung

Frühes Stadium	cT1m
Lokalisierte Stadien	cT1sm – T2,N0
Lokal fortgeschrittene Stadien	cT3-4 und/oder cN+
Metastasierende Stadien	cTx, Nx, cM1

Anforderungen an zukünftige Projekte/Studien

- ◆ Der systemische Part der Therapie muss verstärkt werden um die häufigen systemischen Rezidive zu reduzieren
- ◆ Die Selektionskriterien für die verschiedenen Therapieformen müssen besser untersucht werden (Stichwort: prädiktive biologische Marker)
- ◆ Die postoperative Mortalität nach neoadjuvanter CRT muss weiter reduziert werden
- ◆ Grosse internationale kooperative Gruppen sind nötig um die Durchführung von randomisierten, ausreichend grossen Studien zu gewährleisten

nicht selten sekundär durch die Pathologie vorher nicht diagnostizierte Lymphknotenmetastasen beschrieben. Es stellt sich hier die Frage, ob die lokalisierten Plattenepithelkarzinome nicht wie lokal fortgeschrittene Karzinome behandelt werden sollten.

Das lokal fortgeschrittene Ösophaguskarzinom

Die meisten neudiagnostizierten Ösophaguskarzinome präsentieren sich in diesem Stadium. Die genaue Definition von „lokal fortgeschritten“ ist nicht standardisiert. Diese ist in verschiedenen Studien abhängig von den verwendeten Stagingmethoden. Leider ist die längerfristige Prognose in diesen Stadien nicht zufriedenstellend, nach 3 Jahren leben noch 30-60% der Patienten, je nach Einschluss- und Stagingkriterien und dies unabhängig von der Histologie.

Alleinige Chirurgie

Die Operation war über viele Jahre die Therapie der Wahl. Aber nach 3 Jahren leben nur noch knapp 20% der Patienten, auch nach einer vollständigen Resektion des Tumors. Weder die postoperative Radiotherapie noch postoperative Chemotherapie konnten diese Resultate verbessern, vor allem wegen der fehlenden Durchführbarkeit dieser Therapien aufgrund der postoperativen Morbidität und längeren Rekonvaleszenz.

Neoadjuvante Radiotherapie oder Chemotherapie

Auch mit einer Cochrane-Analyse von fünf randomisierten Studien konnte keine Verbesserung des Überlebens nach Chirurgie mit einer neoadjuvanter Radiotherapie nachgewiesen werden [2].

Verschiedene Studien sind der Frage neoadjuvante Chemotherapie versus alleinige Chirurgie randomisiert nachgegangen [3, 4]. Die einen waren positiv, andere negativ. Es wurden auch verschiedene Meta-Analysen zu diesem Thema verfasst, ebenfalls mit unterschiedlichen Resultaten [5, 6].

Insgesamt kann man zusammenfassend urteilen, der Vorteil einer neoadjuvanter Chemotherapie ist eher klein (wenn überhaupt), und beschränkt sich vor allem auf die Adenokarzinome.

Neoadjuvante Chemoradiotherapie (CRT)

Die neoadjuvante CRT ist heute ein weltweit akzeptierter Standard für die Therapie dieser Stadien, obwohl die meisten randomisierten Studien im Vergleich mit alleiniger Chirurgie keinen signifikanten Überlebensvorteil demonstrieren konnten. Aber die meisten dieser Studien waren „underpowered“ und wurden lediglich in einem Zentrum durchgeführt. Die erst kürzlich präsentierte und publizierte Cross-Studie einer holländischen Gruppe zeigte nun aber mit einer adäquaten Studiengrösse einen soliden Vorteil für die neoadjuvante CRT [7]. Überraschenderweise wurde diese Studie mit Carboplatin durchgeführt, einem Zytostatikum, welches lange Zeit als ineffektiv beim Ösophaguskarzinom angesehen wurde, möglicherweise zu Unrecht.

In der Zwischenzeit wurden mehrere Meta-Analysen publiziert. Die letzte und grösste mit 12 randomisierten Studien und 1854 Patienten bestätigte den Vorteil einer neoadjuvanter CRT mit einer Hazard Ratio von 0.78 für das Überleben. Dieser Vorteil zeigte sich für Plattenepithelkarzinome (HR 0.80) ebenso wie für Adenokarzinome (HR 0.75).⁶ Dies aber zum Preis einer erhöhten postoperativen Mortalität von 5-10% in multizentrisch angelegten Studien.

Definitive CRT

Aus den Resultaten einer alten RTOG-Studie, welche CRT mit alleiniger Radiotherapie verglich, wissen wir, dass es auch mit alleiniger CRT Langzeitüberleben gibt, vor allem beim Plattenepithelkarzinom [8]. Zusammen mit der erhöhten Mortalität nach neoadjuvanter CRT bewog dies viele Zentren bei Plattenepithelkarzinomen auf eine Operation zu verzichten und diese Patienten mit alleiniger CRT zu behandeln. Aber ca. 40% der mit definitiver CRT-behandelten Patienten haben persistierenden lokalen Tumor oder erfahren im Verlauf ein Lokalrezidiv. Zudem treten auch ohne Rezidiv häufig im Verlauf störende Komplikationen auf wie postradiogene Stenosierungen die dann auch zu Dysphagie und weiteren lokalen Interventionen führen. Trotzdem ist die definitive CRT eine valable Option mit kurativer Intention für Patienten mit einem im oberen Drittel gelegenen Tumor oder erhöhtem Operationsrisiko aus anderen Gründen.

Rolle der Chirurgie

Die Chirurgie des Oesophaguskarzinoms ist wenig standardisiert. Auf die verschiedenen Techniken und Komplikationen wird im Artikel von Frau Dr. A. Schnider eingegangen. Vor allem bei den gut auf die CRT ansprechenden Patienten kam in den letzten Jahren die Frage auf, ob diese Patienten wirklich noch eine zusätzliche Operation benötigen, oder ob es sich dabei nicht doch nur noch um eine grosse Biopsie handelt. Oder profitieren genau diese Patienten mit gutem Ansprechen auf die Vortherapie am meisten von einer zusätzlichen Operation?

Zwei europäische Studiengruppen gingen dieser Frage nach. Die französische Gruppe randomisierte Patienten (überwiegend Plattenepithelkarzinome) mit einer radiographischen Response nach einer Induktions-CRT mit 45 Gy entweder in einen Arm mit Chirurgie oder in einen Arm mit Aufsättigung auf 66 Gy und weiteren 3 Zyklen Chemotherapie [9]. In einer Intention-to-treat Analyse zeigte die Nicht-Chirurgie-Gruppe absolut einen 6.2%-grossen Vorteil im Überleben. Dies vor allem bedingt durch die hohe postoperative Mortalität der Patienten im Chirurgiearm, eventuell zusätzlich durch die deutlich intensivere Systemtherapie im defi-

nitiven CRT-Arm. Auf der anderen Seite zeigten die Patienten im Nicht-Chirurgie-Arm eine signifikant höhere Lokalrezidivrate.

Die deutsche Gruppe randomisierte die Patienten (nur Plattenepithelkarzinome) von Beginn an in CRT mit 40 Gy gefolgt von der Operation oder in definitive CRT mit mindestens 65 Gy [10]. Nach 2 und 3 Jahren waren die Überlebensraten statistisch äquivalent. Auch hier zeigte sich eine deutlich höhere Mortalität und ebenso deutlich bessere lokale Kontrolle mit der zusätzlichen Operation.

Beide Studien weisen methodologische Mängel auf, welche die Interpretation der Resultate erschweren und die Fragen Operation ja oder nein nicht definitiv klären können. Sie zeigen aber schön auf wie anspruchsvoll es ist, solche multimodalen Studien überhaupt durchzuführen.

PD Dr. med. Thomas Ruhstaller

Leitender Arzt
 Brustzentrum St. Gallen
 Fachbereich Onkologie/Hämatologie
 Kantonsspital St. Gallen
 9007 St. Gallen
 thomas.ruhstaller@kssg.ch

Literatur:

1. Mariette AC, Seitz JF, Maillard E, Mornex F, Thomas PA, Raoul J, Boige V, Pezet D, Genet C, Bedenne L. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: Analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol*, 28: 15s, (suppl; abstr 4005) 2010.
2. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, Parmar MKB, Rousell A, Spiliopoulos G, Stewart LA, Tierney JF, Wang M, Rhugang Z (Oesophageal Cancer Collaborative Group). Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma (Cochrane Review), *The Cochrane Library*, Issue 1, Chichester, UK, 2005
3. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*, 339(27): 1979–1984, 1998.
4. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. *Lancet*, 18; 359(9319): 1727–1733, 2002.
5. Thirion PG, Michiels S, Le Maître A, Tierney J. Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. *J Clin Oncol*, 25: 18s (abstr 4512), 2007.
6. Sjoquist, K.M., et al., Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The lancet oncology*, 2011. 12(7): p. 681-92.
7. van Hagen, P., et al., Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(22): p. 2074-84.
8. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 326(24): 1593–1598, 1992.
9. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*, 25: 1160–1168, 2007.
10. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*, 23: 2311–2317, 2005.

Take-Home Message

- ◆ Der Therapieentscheid sollte zu Beginn in einem multidisziplinären Team mit Erfahrung in Diagnostik und Behandlung dieses Tumors besprochen werden
- ◆ Eine generelle Therapieempfehlung ist nicht möglich, da zu viele Variablen berücksichtigt werden müssen wie Tumorlokalisierung, Histologie, Co-Morbiditäten, Alter etc.
- ◆ Die distalen Adenokarzinome sollten nach neoadjuvanter Therapie (CRT bevorzugt, CT auch möglich) wenn irgend möglich reseziert werden. Diese Tumoren sprechen schlechter an auf alleinige CRT und die Risiken der Chirurgie sind eher kleiner
- ◆ Für Tumoren des mittleren und unteren Drittels empfehlen wir eine Operation nach neoadjuvanter CRT, sofern das Risiko der Chirurgie akzeptabel ist. Als Alternative kann eine definitive CRT erwogen werden

Message à retenir

- ◆ La décision thérapeutique doit être discutée au début par une équipe multidisciplinaire possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de cette tumeur
- ◆ Une recommandation générale pour le traitement n'est pas possible, parce que trop de variables doivent être prises en compte, tels que la localisation de la tumeur, l'histologie, les comorbidités, l'âge, etc
- ◆ L'adénocarcinome distal devrait être réséqué si possible après traitement néo-adjuvant (de préférence CRT, CT également possible). Ces tumeurs répondent moins bien à la CRT seule et les risques de la chirurgie sont plutôt plus petits
- ◆ Pour les tumeurs du milieu et du tiers inférieur, nous recommandons une opération après CRT néo-adjuvant, si le risque de la chirurgie est acceptable. Alternativement, une CRT définitive peut être considérée